



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Fatores associados ao estilo de vida na Depressão

Revisão de Literatura

Sasha Marie de Sousa Allan

Junho 2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Fatores associados ao estilo de vida na Depressão

Revisão de Literatura

Sasha Marie de Sousa Allan

Orientado por:

Dra. Sílvia Ouakinin

Junho 2017

Índice

Resumo.....	4
Abstract	5
Introdução.....	6
Método de Revisão.....	7
A Depressão.....	8
Revisão dos fatores de risco associados ao estilo de vida.....	11
▪ Nutrição.....	12
▪ Exercício físico.....	15
▪ Stress.....	16
Tipos de intervenções terapêuticas	
▪ Abordagem psicoterapêutica.....	21
▪ Abordagens combinadas.....	23
Discussão.....	25
Conclusão.....	26
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28

Resumo

A Depressão é uma doença do foro psiquiátrico cada vez mais prevalente nos dias de hoje. É muitas vezes desvalorizada e não lhe é dada a sua devida importância.

Tal como inúmeras doenças psiquiátricas, a Depressão ainda não tem uma fisiopatologia totalmente conhecida. Não existe nenhum exame de diagnóstico específico, dependendo da identificação de um conjunto de vários sintomas, numa avaliação clínica.¹

A doença resulta de um conjunto de fatores, ou seja, é uma doença multifatorial. Atualmente, tem sido estudado que existem vários desencadeantes que estão relacionados com os fatores associados ao estilo de vida, sendo importante atuar a nível destes.

Por norma, as terapêuticas de primeira linha são a farmacoterapia e a psicoterapia. No entanto, existem evidências que demonstram que ao fazer modificações a nível do estilo de vida e a implementação de terapias que envolvem o *mindfulness*, poderão ter um potencial importante dentro de uma abordagem mais integrativa.²

Assim sendo, a presente revisão bibliográfica não sistemática pretende incidir sobre os fatores de risco associados ao estilo de vida e sobre o seu impacto, tanto a nível da prevenção como do tratamento.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras-chave: Depressão, fatores de risco, estilo de vida, prevenção, tratamento

Abstract

Depression is a psychiatric disease, which is becoming more prevalent nowadays. Often it is underestimated and not given its due importance.

Like many other psychiatric diseases, we still don't fully understand the pathophysiology of Depression. There is no specific diagnostic test, it only depends on a set of various symptoms, during a clinical evaluation.¹

The disease results from a group of factors, being considered a multifactorial disease. Currently, it has been studied that there are several triggers which are related to factors associated with lifestyle, being important to act on these.

Normally, the first-line therapies are pharmacotherapy and psychotherapy. However, we have come to the conclusion that by applying lifestyle changes and implementing therapies based on *mindfulness*, by taking a more integrative approach, could have a lot of potential.²

Therefore, the present non-systematic literature review aims to focus on the risk factors associated with lifestyle, both in prevention and treatment thereof.

Key-words: Depression, risk factors, lifestyle, prevention, treatment

Introdução

O humor é uma disposição afetiva de base, “que dá a cada um dos nossos estados de alma uma tonalidade agradável ou desagradável, oscilando entre os dois polos extremos do prazer e da dor” (Delay, 1946).¹

A Depressão faz parte do grupo das perturbações de humor. Estas são muito comuns sendo que a Depressão Major é a perturbação mais prevalente, de todas as perturbações psiquiátricas (quase 17% ao longo da vida).

Pensa-se que ela resulta de uma complexa interligação entre múltiplos fatores genéticos hereditários, eventos stressores e exposição subsequente a uma extensa gama de variáveis ambientais.³

De um modo universal, independentemente do país de origem ou da cultura, a sua prevalência é maior em mulheres do que nos homens. Este facto poderá estar relacionado com as diferenças hormonais, efeitos da gravidez e stressores psicossociais.⁴

A depressão é uma doença com consequências neurobiológicas significativas que envolve alterações funcionais, moleculares e estruturais em diversas áreas do cérebro.

Assim, a farmacoterapia é a terapêutica de 1ª linha, pois está associada com a restauração da fisiologia subjacente, ou seja a reversibilidade destes efeitos.⁵

Neste artigo de revisão pretendemos compreender a base etiológica quanto aos fatores associados ao estilo de vida na Depressão. Para isso, analisamos desde a conceção inicial até aos estudos mais recentes.

Numa fase inicial iremos abordar a etiologia tendo em conta os fatores biológicos genéticos e psicossociais. Numa segunda fase iremos focar-nos mais profundamente na relação entre os fatores associados ao estilo de vida com a Depressão.

Esta associação tem sido analisada em estudos recentes e tem sido cada vez mais importante para a compreensão da etiologia multifatorial da Depressão, podendo ter implicações a nível do tratamento e ainda da prevenção da mesma.

Método de Revisão

Foi realizada uma pesquisa no PubMed utilizando os termos *Depressão*, *fatores de risco*, *estilo de vida*, separadamente e combinados, limitados a artigos publicados em língua inglesa entre os anos 2007 e 2017.

Para além desta pesquisa bibliográfica foram também consultados manuais de referência como o *Kaplan & Sadock's: Synopsys of Psychiatry* e o *Manual de Psiquiatria Clínica*, ajudando na melhor compreensão da Depressão como um todo.

A Depressão

As perturbações depressivas são muito prevalentes, tendo um grande impacto a nível do detrimento da qualidade de vida dos doentes bem como dos seus familiares e amigos mais próximos, associando-se a uma elevada taxa de mortalidade e custos económicos elevados.⁶

Normalmente ocorre por volta dos 40 anos de idade, mas em 50% dos doentes o primeiro episódio ocorre entre os 20-50 anos. Apesar de não ser tão comum, também poderá ter início na infância ou na idade geriátrica.

É mais frequente em indivíduos que não possuem uma boa rede de relações interpessoais tanto com familiares como com amigos, tendo o risco de acarretar mais comorbilidades, das quais as mais frequentes são o abuso de álcool ou substâncias, as perturbações de pânico, a perturbação obsessivo-compulsiva (POC) e a ansiedade social.

A etiologia da depressão ainda não é bem conhecida, podendo dizer-se que é multifatorial. Ou seja, depende de fatores biológicos, genéticos e psicossociais.

Quanto aos fatores **biológicos**, têm sido estudadas diversas alterações em doentes com perturbações de humor.

Recentemente, tem sido dada grande importância às disfunções em sistemas de neurotransmissores únicos, no sentido de estudar sistemas neurocomportamentais, circuitos neurais e outros mecanismos neuroregulatórios intrínsecos.

Assim, ressalta-se a importância das aminas biogénicas: norepinefrina, serotonina e dopamina. As duas primeiras desempenham um papel mais relevante na fisiopatologia das perturbações de humor.

Em relação à norepinefrina, estudos sugerem que existe uma correlação entre a *down-regulation*/ diminuição da sensibilidade dos recetores β -adrenérgicos em resposta aos anti-depressivos, sendo este dado provavelmente o único que demonstra a atuação direta do sistema noradrenérgico na Depressão.

Também existe evidência de que a ativação dos recetores β -2 pré-sinápticos na depressão resulta numa diminuição da quantidade de norepinefrina libertada. Estes também estão localizados nos neurónios serotoninérgicos, regulando assim a quantidade de serotonina libertada.

Por exemplo, os efeitos clínicos da venlafaxina (anti-depressivo com efeitos noradrenérgicos) apoiam o papel da norepinefrina na fisiopatologia de pelo menos alguns sintomas na depressão.

Já a serotonina está intimamente associada com a Depressão, verificando-se uma elevada resposta terapêutica aos anti-depressivos *Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)*, como por exemplo a fluoxetina.

Existem também outras disfunções localizadas nas cascatas intracelulares, em sistemas de segundos mensageiros, em alterações da regulação hormonal e neurofisiologia do sono e em exames de imagem de estruturas do cérebro.

Estudos recentes indicam que a Depressão está associada a uma diminuição da expressão dos fatores de crescimento bem como níveis aumentados de citocinas circulantes. Foi observado que o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain Derived Neurotrophic Factor - *BDNF* periférico) e Insulin-like Growth Factor (*IGF-1*) produzem efeitos anti-depressivos tanto a nível celular como comportamental. O bloqueio da sinalização mediada por *IL-1 β* e *TNF- α* , atenua os défices comportamentais e celulares induzidos pelo stress. Assim sendo, podemos considerar que o *BDNF* periférico, *IGF-1* e as citocinas podem servir não só como biomarcadores da Depressão mas também poderão ter consequências a nível funcional.

No entanto, dada a heterogeneidade da doença e as constantes diferenças na expressão da mesma, não é de todo prático, face ao seu diagnóstico, focar toda a atenção apenas num nível de um biomarcador.⁷

Quanto aos fatores **genéticos**, o foco tem sido identificar primariamente a suscetibilidade de genes específicos, utilizando métodos da genética molecular. Foram feitos estudos de famílias, estudos de adoção (um dos instrumentos clássicos para o estudo da genética comportamental que fornece uma abordagem alternativa para estimar a variação em resposta a fatores genéticos e ambientais), por vezes em conjunto com os estudos em gémeos para estimar a hereditabilidade e estudos de linkage genético, em que se analisa a segregação de regiões cromossómicas específicas dentro das famílias afetadas com uma perturbação de humor. É uma área complexa mas promissora na investigação da etiologia da depressão.

Finalmente ressalta-se a importância dos fatores **psicossociais**. Estes incluem eventos stressores, stress ambiental, fatores da personalidade e fatores psicodinâmicos.

Existem outras teorias de nível psicológico que procuram explicar a Depressão, como a Teoria Cognitiva e o “Learned Helplessness”.

A Teoria Cognitiva envolve distorções da cognição, designadas por esquemas depressogénicos ou o set cognitivo da depressão, em que a informação externa e interna é alterada por experiências vividas na fase inicial da vida.

A teoria do desamparo aprendido ou “Learned Helplessness” coloca a tónica num défice específico a nível do comportamento em termos do controlo face a estímulos adversos, que são induzidos por exposição prévia a estímulos adversos incontroláveis. Este défice comportamental está relacionado com processos emocionais, motivacionais e cognitivos.⁸

De acordo com estas teorias desenvolve-se, em primeiro lugar, uma perturbação emocional que inclui tristeza e falta de esperança na vida, em segundo existe relutância em iniciar uma ação e em terceiro existe um défice cognitivo em que há dificuldade em resolver problemas que têm solução ou em aprender conceitos básicos. Estes três sintomas são característicos da depressão, sendo assim relevantes para a sua psicopatologia.⁹

A Perturbação Depressiva Major pode ser considerada como um único episódio ou pode ser recorrente, pelo menos com um 2º episódio. Episódios distintos têm que ser separados por pelo menos 2 meses, durante os quais o doente não tem sintomas significativos de Depressão.⁴

Para o diagnóstico da Depressão Major, segundo a DSM-5¹⁰, é necessário ter 5 ou mais sintomas, durante pelo menos duas semanas, dos quais um dos sintomas é necessariamente o humor depressivo ou a anedonia (perda interesse/prazer):¹

- Humor depressivo
- Acentuada diminuição de prazer ou diminuição do campo de interesses
- Fadiga ou diminuição da energia
- Perda da confiança ou da autoestima
- Sentimentos de culpabilidade
- Ideias recorrentes de morte, ideias de suicídio ou comportamentos suicidários
- Diminuição da concentração ou da capacidade de tomar decisões
- Agitação ou lentificação
- Alterações do sono (insónia ou hipersónia)
- Alterações do apetite e peso (aumento ou diminuição)

Revisão dos fatores de risco associados ao estilo de vida na Depressão

É certo que existem inúmeros fatores de risco que poderão contribuir para a Depressão, existindo evidências de que fatores associados ao estilo de vida estão envolvidos na patogénese da Depressão. Muitos destes fatores podem ser potencialmente modificados, porém ainda não são tidos em consideração tanto como a farmacoterapia e intervenções psicológicas, as terapêuticas de primeira linha no tratamento da Depressão.

Daí decorre um campo de interesse recente, a “*Lifestyle Medicine*”, uma abordagem mais integrativa, que envolve a aplicação de princípios ambientais, comportamentais e psicológicos para melhorar o bem-estar físico e mental. Envolvendo então modificação da dieta, prática de exercício físico, ciclos de sono regulares, balanço entre trabalho e descanso, redução/evitamento de abuso de substâncias como álcool, tabaco e substâncias ilícitas e também técnicas de meditação baseadas no *mindfulness*.²

Para ter um estilo de vida considerado saudável é necessário haver um balanço entre a saúde física e a saúde mental. Para tal é imprescindível manter uma boa relação interpessoal com a família e os amigos mais próximos, ter um objetivo de vida e viver em paz de espírito.

O otimismo é uma atitude mental que pode influenciar significativamente o bem-estar físico e mental, ao promover um estilo de vida saudável, aprendendo a adotar certos comportamentos e respostas cognitivas ao usar estratégias de coping, associadas a uma maior capacidade de resolução de problemas e para lidar com situações de carácter negativo.¹¹ Promove-se o bem-estar através de intervenções baseadas na mudança da forma de pensar que visam melhorar os comportamentos e ações¹².

Está comprovado que o contacto com a natureza e a procura de momentos de lazer melhora o estado de humor.¹³ É importante a prática diária de exercício físico, uma alimentação equilibrada² e ter ciclos regulares de sono, estando as perturbações do sono intimamente relacionadas com a Depressão.¹⁴

O conjunto de todos estes fatores anteriormente mencionados são, sem dúvida alguma, os pilares para uma vida saudável.

No entanto, apesar de todos estes fatores serem absolutamente essenciais para manter uma boa saúde, aqueles sobre os quais irei incidir de forma mais aprofundada nesta revisão, são os seguintes: nutrição, exercício físico e stress.

A hipótese de inflamação como etiologia da Depressão propõe que esta poderá estar associada com a ativação do sistema imunitário, um aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda.

Vários estudos descreveram níveis de marcadores de inflamação elevados em pessoas diagnosticadas com Depressão, entre eles: *IL-6*, *TNF- α* , PCR e *IL-1 β* .¹⁵

▪ Nutrição

Ao longo dos anos, vários estudos evidenciaram que uma alimentação desequilibrada, baseada em alimentos constituídos maioritariamente por açúcar refinado e gorduras saturadas poderão ter um papel no desencadear de um episódio depressivo.

Alimentos ricos em gorduras saturadas e baixos em ómega-3 e antioxidantes naturais, ricos em hidratos de carbono simples, em que existe o processo de refinação, resultando na eliminação de fibra, minerais e fitonutrientes promovem inflamação.² Estes alimentos aumentam rapidamente a glicose no sangue e os níveis de insulina, causando uma hiperglicémia pós-prandial, levando à produção de radicais livres.

Os superóxidos ou peróxido de hidrogénio, oxidantes que são produzidos durante o metabolismo podem ativar a via *NF- κ B* (*Fator Nuclear Kappa-B*, um complexo proteico que desempenha funções como a regulação da resposta imunitária à infeção¹⁶) pela atuação de citocinas pró-inflamatórias, levando à inflamação e consequentemente, poderão ser um desencadeante da Depressão.

Pelo contrário, alimentos ricos em antioxidantes, tais como os vegetais e as frutas têm um elevado poder anti-inflamatório, associados a um menor stress oxidativo.¹⁵

Assim sendo, uma dieta pobre em determinados nutrientes, vitaminas e minerais, promovendo os mecanismos da inflamação, poderá levar a sintomas depressivos. Uma alimentação equilibrada influencia enormemente a resposta inflamatória ao stress e o estado de humor.

Neste contexto, foi estudado o benefício que o aumento de consumo de alimentos ricos em ómega-3 ou a suplementação pode ter no tratamento de pelo menos alguns sintomas depressivos.¹⁷

Os ácidos gordos ómega-3 encontrados no salmão, abacate, nozes, sementes de linhaça e alguns suplementos dietéticos podem comprometer a produção de eicosanóides derivados do AA (Ácido Araquidónico).

Em contraste, o ómega-6 (primariamente de óleos vegetais refinados tais como milho, girassol e cártamo) aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias (*IL-1*, *TNF- α* e *IL-6*). Assim sendo, o ómega-3 e ómega-6 competem pelas mesmas vias metabólicas e o seu balanço é importante.

Ou seja, níveis elevados de ómega-3 e baixos de ómega-6 estão associados a uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias, sendo que o ómega-3 diminui o stress oxidativo. Quando existem níveis elevados de ómega-6 e baixos de ómega-3, os oxidantes e componentes de células oxidadas podem ativar a via *NF-kB*, promovendo a inflamação.

Dado que a inflamação está intimamente associada à Depressão, é de esperar que o balanço entre ómega-3 e ómega-6 possa também estar relacionado.

Várias pesquisas demonstram que os doentes com Depressão têm níveis de ómega-3 mais baixos do que os indivíduos saudáveis.

Foram feitos estudos epidemiológicos que demonstram uma relação inversa entre o consumo anual de peixe e a Depressão - Quanto mais peixe é ingerido, menor a prevalência de casos de Depressão.¹⁵

Vários estudos sugerem que sentimentos depressivos e situações causadoras de stress levam a escolhas alimentares menos saudáveis. Em geral, este tipo de escolhas leva a um aumento da inflamação.

Efetivamente, o cérebro e o intestino estão intimamente associados. O stress altera a motilidade gastroduodenal, leva a um esvaziamento gástrico mais demorado e perturba o trânsito intestinal. Isto porque o nervo vago inerva tecidos envolvidos na digestão, absorção e metabolismo de nutrientes incluindo estômago, pâncreas e fígado; a ativação vagal influencia diretamente e profundamente a resposta metabólica aos alimentos.

Esta ativação é importante na regulação de resposta aos picos de insulina que ajudam a nivelar as concentrações de glicose pós-prandiais. Por sua vez, os níveis de glicose ajudam a determinar a inflamação pós-prandial.

É de esperar nas próximas décadas que grande parte dos problemas na área da Saúde Pública possam surgir associados à obesidade e Depressão, havendo uma grande ligação entre

estas. A obesidade por si só não é considerada uma doença, sendo considerada um produto da seleção genética, promovendo fenótipos individuais, que geram uma má adaptação a uma abundância de recursos alimentares. Reforçando esta associação verifica-se que cerca de 37% das mulheres obesas que procuram tratamento para a perda de peso estão diagnosticadas com Depressão.¹⁸

Investigações recentes sugerem o envolvimento de vários sistemas de regulação na obesidade, particularmente no tecido adiposo branco. As vias que envolvem o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA - *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*), as hormonas de crescimento, o Sistema Nervoso Simpático (SNS), os sistemas adrenérgico, dopaminérgico e serotoninérgico parecem estar todos interligados e envolvidos na obesidade. Os fatores genéticos também são relevantes.

Foi testado em modelos animais que o stress aumenta a libertação do neuropeptído Y, que por sua vez promove o crescimento e a diferenciação de adipócitos e a angiogénese na presença de consumos elevados de gordura saturada e açúcares refinados.

A ativação prolongada do neuropeptído Y nos adipócitos e células endoteliais está associada ao aumento de tecido adiposo. Este está associado a uma inflamação persistente que pode ser devido à produção de citocinas tais como *Tumoral Necrosis Factor (TNF- α)* e *Interleukin-6 (IL-6)*, produzidos pelo próprio tecido adiposo, explicando assim a ativação e as alterações no metabolismo dos lípidos e da glicose observadas na obesidade.

Para além do seu papel periférico, as citocinas sistémicas *IL-6*, *TNF- α* também têm acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC), levando à ativação da microglia, tornando a inflamação central. Esta inflamação poderá contribuir para a Depressão através das consequências que ocorrem no metabolismo dos neurotransmissores como a serotonina e dopamina.

A obesidade também está associada a um aumento da resposta imune contra os lipopolissacáridos das diferentes bactérias Gram negativas comensais. Esta resposta sugere que há uma translocação bacteriana em nódulos linfáticos mesentéricos ou na circulação sistémica, com aumento da permeabilidade da parede intestinal e alteração do microbioma intestinal habitual, aumentando assim os níveis de citocinas sistémicas circulantes.

Como referido, a Depressão e a obesidade estão intimamente relacionadas. Ambas partilham alterações nos perfis sistémicos das citocinas, ativação das vias da inflamação celular

imuno-mediadas bem como a neuroinflamação, perpetuando o ciclo das interações patogénicas centrais/periféricas.

Existem várias comorbilidades associadas à obesidade e à Depressão, relacionadas com um grupo de fatores de risco, entre os quais se inclui o Síndrome Metabólico, reconhecido como uma entidade clínica associada ao aumento da morbilidade e mortalidade causada por diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro.¹⁹

▪ Exercício Físico

Hoje em dia, o estilo de vida das pessoas está a tornar-se cada vez mais sedentário, tendo como efeito secundário a obesidade, uma condição médica grave reconhecida mundialmente.

Estudos comprovam haver uma relação entre a obesidade e a Depressão Major Recorrente (MDD-R).

Estes doentes apresentam uma exposição crónica a um estilo de vida pouco saudável e problemas psicológicos, incluindo alimentação regulada pelas emoções.

O mecanismo fisiológico por detrás desta associação na MDD-R é a ativação repetida do eixo HPA. Esta ativação crónica está associada à inflamação e à sinalização de glicocorticóides; estes promovem deposição de gordura nos tecidos ao alterar a atividade da insulina. Também estão envolvidos na promoção da diferenciação e a proliferação de adipócitos humanos e tem sido demonstrado estarem associados a elevados índices de obesidade tais como elevada massa corporal e um aumento de gordura abdominal.²⁰

Alguns estudos demonstram que a prática de exercício físico está associado a um menor risco de sintomas depressivos. Para além da sua eficácia, é seguro e não tem necessariamente custos adicionais.

Está comprovado que na prática de exercício físico, há libertação de endorfinas, melhorando o estado de humor, auto-estima e ainda há melhorias a nível social e de imagem.²¹

Este “efeito anti-depressivo” explica-se por mecanismos que englobam as vias biológicas tais como citocinas inflamatórias, stress oxidativo e neurogénese.

Foi demonstrado em estudos animais que o exercício tem diversos efeitos a nível biológico tais como modulação do sistema de monoaminas com aumento da expressão dos receptores da serotonina (*5HT*) e níveis aumentados de fatores neurotróficos (*BDNF*), que são a

chave no estabelecimento da neurogênese e sobrevivência neuronal. Para além disso, a prática de exercício físico combinada com a utilização de anti-depressivos providenciam uma boa resposta, com aumento da síntese de *BDNF*, considerando que a Depressão está associada a uma diminuição de *BDNF*, como vimos anteriormente.²¹

Uma prática constante e a longo termo de exercício pode levar a uma regulação do eixo neuroendócrino, produzir uma estabilização dos níveis de cortisol e um aumento da circulação de β -endorfinas.²

▪ Stress

Hoje em dia, existem muitos estudos comprovando que o stress tem um grande impacto na saúde, tanto física como mental. Está implicado na aceleração da idade biológica e associado a uma mortalidade prematura.²²

É vital encontrar um equilíbrio na dinâmica entre o trabalho e o lazer. Apesar de não ter sido avaliado adequadamente que a prática de atividades que dão prazer podem ajudar a melhorar a Depressão, é plausível ter em conta este aspeto. De igual modo uma boa interação social e laços familiares fortes são bases imprescindíveis para uma boa saúde mental.²

De acordo com várias teorias contemporâneas da Depressão, sugere-se que o stress poderá despoletar possíveis processos cognitivos e biológicos, levando à inflamação e que por sua vez aumentam o risco da doença. Assim sendo, os eventos em que há exposição ao stress ao longo da vida são os melhores preditores do início de uma Depressão.

Existe uma clara associação entre o stress e o aumento significativo da atividade inflamatória. Este aumento leva a alterações de comportamento incluindo sintomas depressivos como a tristeza, anedonia, fadiga, lentificação psicomotora e exclusão social. Todos estes processos poderão ser relevantes no desenvolvimento de outras doenças com base inflamatória, que tendem a ocorrer juntamente com a depressão tais como Artrite Reumatóide, dor crónica, obesidade, diabetes e doença cardiovascular.

Existem 2 mecanismos fisiopatológicos possíveis em que determinadas adversidades socio-ambientais poderão levar à inflamação: o primeiro envolve o *Sistema Nervoso Simpático (SNS)* e o segundo envolve o *eixo HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)*.

Quanto ao primeiro mecanismo, a resposta inflamatória é desencadeada pelas citocinas. Estas têm um papel principal, pois para além de coordenarem a comunicação intercelular, podem alterar processos neuroquímicos e neuroendócrinos que têm um amplo efeito a nível fisiológico e comportamental. Libertadas pelas células do sistema imunitário tais como os monócitos/macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, pensa-se que as citocinas funcionam de maneira semelhante aos neurotransmissores, na medida em que medeiam respostas fisiológicas e interações entre o receptor-ligando.

Citocinas tais como *IL-1*, *IL-6* e *TNF- α* atuam em conjunto, coordenando a variedade das funções celulares que levam à inflamação. Deste modo, promovem a diferenciação de linfócitos (células T citotóxicas) que atacam os patógenos que são introduzidos no organismo durante uma resposta imune. Também promovem um aumento da permeabilidade vascular e adesão celular.

Para além disso, as citocinas também têm efeitos específicos a nível corporal que são comumente reconhecidos como sinais inflamatórios: edema, rubor calor e dor. A nível mais sistémico, um aumento da PCR (Proteína C Reactiva), um marcador chave de inflamação de fase aguda, pode levar a um aumento da temperatura corporal, febre, aumento da frequência cardíaca e respiratória.

Assim sendo, o stress pode modular a secreção de citocinas pró-inflamatórias agudas ou crónicas tanto direta como indiretamente, através da via do *NF- κ B*.

Também foi estudado que as citocinas reduzem os níveis de serotonina e possivelmente outros neurotransmissores relacionados ao diminuir a disponibilidade do precursor da serotonina, um aminoácido essencial, o triptofano, levando a sintomas neurovegetativos característicos da Depressão.²⁵

Em relação ao segundo mecanismo, em condições normais, o SNS faz a *up-regulation* da atividade inflamatória através da estimulação dos receptores β -adrenérgicos e o eixo HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) faz a *down-regulation* através da produção de cortisol.

O cortisol é frequentemente referido como a “hormona do stress” pois também é produzido através da ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS). O cortisol é libertado em resposta à ativação do HPA e promove também a libertação de catecolaminas, permitindo ao organismo estruturar a resposta ao stress.

Porém, em condições de possível ameaça prolongada ou stressores agudos como ameaças sociais ou em situações de perigo de haver lesões físicas, poderá haver uma resistência aos glicocorticóides, levando a um excesso de inflamação.

Um dos efeitos mais bem documentados e pesquisados quanto à Depressão é o facto de que a exposição ao stress ao longo da vida aumenta substancialmente o risco do início de uma depressão, sendo que 80% dos episódios depressivos major são precipitados pelo stress. Todas as situações como o término de uma relação amorosa, perda de um ente querido, rejeição social, uma situação financeira complicada e problemas de saúde graves são potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da Depressão.

Quanto à relação entre o stress e a inflamação, estudos bem documentados associam um pobre ambiente familiar durante a infância e situação sócio-económica a níveis elevados de atividade inflamatória. Vários estudos foram feitos em que se comprova um aumento dos níveis da *IL-6*, *TNF- α* e *PCR* nestas situações.

O desenvolvimento de novas técnicas usando ferramentas tais como a neuroimagem, imunologia e perfil genético, investigam a atividade neuronal, as variações genéticas e expressão de genes.

Foi estudado que os sistemas neuronais envolvidos no processamento da *dor física* também têm um papel no processamento da *dor social*, explicando a associação entre eventos de stress social e um aumento da atividade inflamatória. Também foram identificados fatores genéticos como uma regulação do *SNP* (*Sistema Nervoso Parassimpático*) através do promotor *IL-6*, moderando a resposta inflamatória ao stress social. Por fim, foram estudados processos genómicos, incluindo *shifts de transcrição* associados ao stress, que revelam que eventos de stress social podem levar a ativação molecular da inflamação.

Estes métodos têm sido benéficos neste contexto, ajudando a identificar mecanismos em que existe a conexão entre ambientes sociais externos e processos biológicos internos, que em conjunto promovem a depressão.

Apesar de nunca ser dado grande atenção às características psicossociais do stress, existem de facto, evidências de que há uma relação entre o stress, a inflamação e a depressão. Foi então estudado e proposto a *Social Signal Transduction Theory of Depression* tendo como base todos os pontos referidos anteriormente. É uma teoria que engloba a vários níveis a relação stress-inflamação-depressão – Os eventos de stress social levam a uma atividade das citocinas pró-

inflamatórias, particularmente a nível de ameaça/rejeição social. Estas sinalizam o SNC, induzindo alterações neurobiológicas e comportamentais que incluem vários sintomas caraterísticos da depressão.

Esta teoria pode ser útil em novas formas de tratamento e talvez até na prevenção da depressão. Os episódios depressivos podem ser extremamente debilitantes especialmente quando envolvem sintomas como anedonia, fadiga, lentificação psicomotora e isolamento socio-comportamental, afetando as relações interpessoais. Sabendo que os sintomas neurovegetativos são mediados através de processos inflamatórios, presume-se que novas intervenções farmacológicas e psicossociais possam ser desenvolvidas, tendo como *target* a atividade das citocinas, tratando a depressão.

Quanto às intervenções farmacológicas, em estudos aleatórios de dupla ocultação controlados com placebo, verificou-se que antagonistas do *TNF- α* , como o etanercept ou o infliximab e inibidores da COX-2, como o celecoxib, têm demonstrado aliviar sintomas da depressão.

Nas intervenções psicossociais, existem evidências de que intervenções baseadas na meditação, como a *mindfulness-based cognitive therapy*, aliviam a depressão e podem também reduzir os níveis de inflamação.

Com base numa extensa avaliação da literatura na área da regulação emocional, parece haver uma forte associação desta com a Depressão, na medida em que a regulação emocional medeia a relação entre fatores de stress e a Depressão.

Os mecanismos de regulação emocional associam-se a uma capacidade geral da mente para modular vários componentes do processamento e expressão emocional (alerta, ativação, avaliação). Esta capacidade permite respostas organizadas, flexíveis e adaptadas face a solicitações do meio interno ou externo, sendo influenciada por caraterísticas biológicas, genéticas (temperamento) e por fatores epigenéticos - a experiência social.

A desregulação emocional tem um papel relevante na patogénese da Depressão. Várias evidências sugerem que a ruminação mental associada ao stress afeta mecanismos cognitivos e neurobiológicos associados à Depressão.

A ruminação é o processo de pensamentos recorrentes e de ideias descritas como “reciclagem de pensamentos” em resposta a afeto negativo, importante na génese dos sintomas depressivos.

Esta é diferenciada dos pensamentos negativos automáticos pelo seu estilo de pensamento, sendo mais do que apenas conteúdo negativo.²³

Existem vários tipos de abordagens terapêuticas que incluem análise e modificação das estratégias de regulação emocional: *Emotion-focused Therapy*, *Mindfulness-based Cognitive Therapy* e a *Emotion Regulation Therapy (ERT)*.

A *Emotion-focused Therapy* engloba três princípios – *Emotion awareness*, ajuda a tentar perceber os comportamentos que resultam das emoções, *emotion regulation*, para adquirir uma maior capacidade de auto-controlo, e *changing emotion with emotion*, em que um estado afetivo não adaptativo poderá ser transformado num estado afetivo adaptativo, através de exercícios de relaxamento ou através da indução de pensamentos positivos.

Basicamente, o objetivo principal desta teoria é ajudar os indivíduos a modificar estados afetivos internos, os seus pensamentos e, conseqüentemente, os comportamentos que advêm destes.

A *Mindfulness-based Cognitive Therapy* é uma intervenção inovadora que deriva da prática de meditação budista. Baseia-se fundamentalmente em desenvolver a consciência (*awareness*) do momento presente. O aumento da consciência da própria respiração é um componente fundamental da meditação baseada no *mindfulness*. Esta tem demonstrado um aumento da capacidade de ajudar os indivíduos a manter a calma e a responder de maneira mais adaptativa a stressores externos e internos. Outro mecanismo importante em que os estados afetivos negativos são modulados pelo *mindfulness* é o desenvolvimento de compaixão e apreciação, levando a uma maior tolerância emocional.

A *Emotion Regulation Therapy (ERT)* é um tratamento recente, mais direcionado para a ansiedade, integrando várias componentes como cognitivo-comportamentais, aceitação, *mindfulness* e tratamentos baseados nas emoções.

Ao adotar qualquer uma destas estratégias de regulação emocional, verifica-se uma redução de emoções causadas pelo stress, que poderia levar a Depressão.²⁴

Intervenções terapêuticas

- Abordagens psicoterapêuticas

A Depressão continua a ser uma doença difícil de tratar pelo facto de ainda não ser totalmente clara a sua etiologia e pelo seu largo espectro de sintomas, que difere de doente para doente.

Um tratamento combinado com farmacoterapia e psicoterapia tem sido comprovado como útil na Depressão, considerando o seu efeito a nível das alterações neurofuncionais que se observam nesta patologia. Estudos provam que esta combinação é mais eficaz do que apenas farmacoterapia. O tratamento feito com apenas um Inibidor Selectivo da Recaptação de Serotonina (ISRR), por exemplo, não é o suficiente para tratar a maioria dos doentes.²⁶

Enquanto que a psicoterapia e a farmacoterapia normalizam a atividade cortical em áreas do cérebro semelhantes, os resultados podem diferir dependendo do objetivo a atingir.

A psicoterapia melhora diretamente a função pré-frontal e cognitivo-afetiva. Por outro lado, a farmacoterapia altera diretamente sobre a função da amígdala e ativação do sistema límbico.

Doentes com Depressão apresentam uma diminuição da atividade no córtex pré-frontal dorsolateral, relacionado com um aumento da severidade dos sintomas. Esta diminuição da função pode levar especificamente a fadiga, falta de concentração e dificuldade em executar tarefas complexas. Esta área do cérebro é normalmente rica em glutamina, norepinefrina e dopamina.

O sistema límbico também se encontra alterado na Depressão. Dado que a regulação do humor depende do feedback recíproco e da comunicação entre as áreas límbicas e o córtex pré-frontal, a combinação de fármacos e psicoterapia é benéfica, no sentido de promover alterações neuroplásticas que restabelecem a conexão dinâmica entre estas estruturas neuroanatômicas.

Apesar de ser necessário esclarecer quais os mecanismos específicos que atuam na neuroplasticidade mencionada, os estudos que foram feitos sugerem que existe um gene alterado na expressão e um aumento na formação de fatores neurotróficos (*BDNF* e *cAMP response element-binding protein* [CREB]) na consolidação das vias neuronais adaptativas.

É sabido que fatores ambientais tais como stressores negativos desde fases precoces da vida podem desencadear mecanismos epigenéticos que alteram os circuitos associados à regulação do humor.

Enquanto que os anti-depressivos podem aumentar o fornecimento de material a cada sinapse, ao aumentar os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos no cérebro durante episódios depressivos agudos, a psicoterapia melhora a neuroarquitetura por direcionar neurotransmissores na consolidação de vias adaptativas, criando assim conexões mais duradouras, necessárias para promover a remissão.

Esta forma de tratamento integrada com a restante história clínica do doente acaba por ser uma forma mais personalizada de abordar a doença, melhorando o tratamento do doente.²⁶

Nas últimas décadas, a psicoterapia tem sido cada vez mais utilizada como opção para o tratamento de perturbações de humor. Esta inclui, entre outras, a *Cognitive Behavioural Therapy* (CBT) e a *Interpersonal Psychotherapy* (IPT).

A CBT baseia-se numa combinação de comportamentos básicos e princípios cognitivos. A abordagem da CBT oferece ao doente um tratamento focado no problema existente (mais do que no passado), atuando na maneira como ele interpreta situações e eventos e também na atitude para consigo mesmo e com os restantes. A CBT ajuda os doentes a ganhar '*coping skills*' ou competências de coping com o objetivo de eliminar pensamentos negativos e sentimentos depressivos.

A IPT foca-se nas relações interpessoais, mais do que nos processos psíquicos internos. O principal objetivo é diminuir os sintomas depressivos, educando os doentes acerca da conexão da sua depressão e a qualidade da relação com os seus mais próximos.

Existem evidências de que a CBT tem um efeito duradouro, sendo eficaz na prevenção da recorrência da Depressão enquanto a IPT é mais eficaz em reduzir situações de stress agudo, podendo também prevenir a recorrência.

Conclui-se então que a psicoterapia em combinação com a farmacoterapia tem mais benefícios do que o tratamento apenas com fármacos.²⁷

- Abordagens combinadas

Existem também outras práticas, como a meditação, que ajuda a melhorar o humor e prevenir episódios depressivos. Esta é uma técnica de relaxamento em que há uma alteração do estado de *'awareness'*, com suspensão do pensamento lógico e manutenção de uma atitude consciente.

Foi feito um estudo acerca da meditação dinâmica de Osho, em que se observa uma diminuição de distintas variáveis psicopatológicas tais como comportamentos agressivos, ansiedade e depressão. Verificou-se também uma redução nos níveis de cortisol no plasma, após 21 dias de meditação.

Pode concluir-se então que a meditação dinâmica de Osho pode produzir efeitos anti-stress, apesar de o tamanho da amostra ser bastante reduzida (16 voluntários saudáveis).

Diferentes tipos de meditação e a prática de Yoga têm sido benéficos em termos de *stress management*, melhorando as competências de coping e diminuindo a depressão e a ansiedade.²⁸

Por exemplo, o Yoga pode ser uma forma de exercício combinada com o *"mindfulness"*. Também referidas como técnicas de atenção plena, as técnicas de *mindfulness* remetem para uma forma de estar presente a si, aos outros e ao meio à sua volta a cada momento. É um estado de atenção natural - focado, presente e ciente - que possibilita manter o discernimento perante o que possa estar a acontecer, mesmo quando se trata de algo difícil.² Descreve-se, de uma forma

simplificada, o ABC das MBI (*Mindfulness-Based Interventions*),: A-*Awareness*, B- *Being with experience*, C- *wise Choices*.²⁹

Assim sendo, uma prática regular de meditação dinâmica pode ser recomendada como uma intervenção em doenças relacionadas com o stress.²⁸

Vários estudos neuro-imagiológicos demonstram que a prática regular de meditação causa alterações a nível da morfologia da substância cinzenta, aumento do espessamento cortical no córtex pré-frontal e ínsula anterior, aumento da hemoglobina oxigenada no córtex pré-frontal anterior e elevação dos níveis de serotonina.²

O *Mindfulness* tem sido usado como uma prática terapêutica cada vez mais popular. Sendo benéfico ao promover saúde e bem-estar, reduz perturbações de humor, ajuda a lidar com o stress e aumenta os níveis de empatia, melhorando o estado clínico na depressão.

Foi feito um estudo recorrendo à Ressonância Magnética funcional (fMRI) que sugere que com o treino de *Mindfulness*, o cérebro afasta-se do foco narrativo, aproximando-se do foco experiencial (atenção direta à experiência sensorial). Existe uma dissociação do córtex pré-frontal medial (associado ao foco narrativo) da ínsula (sinais víscero-somáticos) e um aumento da conexão entre a ínsula e o córtex pré-frontal lateral (associado ao foco experiencial). Ou seja, pensamentos, sentimentos e sensações corporais são menos vistas como sendo positivas ou negativas e mais como eventos mentais transitórios.

Existe uma forte evidência de que intervenções baseadas no *Mindfulness* têm sido úteis na prevenção da recorrência da Depressão Major. As pesquisas mais recentes no âmbito das intervenções baseadas no *mindfulness* (MBIs – *Mindfulness-Based Interventions*) consistem em 2 programas standard: *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) e *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (MBCT).

A presença de níveis elevados de adversidades na infância ou a existência de traumas no passado parecem ser fatores que aumentam a resposta ao MBCT. De acordo com o estudo referido, a eficácia do MBCT é comparável com a da manutenção da medicação com anti-depressivos, sendo esta uma possível via alternativa para prevenir recorrências na Depressão.³⁰

Discussão

Hoje em dia, a vida em sociedade é, em geral, sedentária. Um estilo de vida associado a uma má alimentação, ciclos irregulares de sono, a falta de prática de exercício físico e situações de stress elevado poderão, eventualmente, potenciar uma Depressão.

Sendo uma doença multifatorial, ela envolve fatores biológicos, genéticos e psicossociais. Todos estes fatores têm uma interação significativa e, provavelmente, um efeito somatório entre si.

Esta revisão pretendeu dedicar uma atenção especial aos fatores associados ao estilo de vida: nutrição, exercício físico e stress.

Com base na melhor evidência científica disponível, propusemos uma relação entre os fatores associados ao estilo de vida e a depressão. Todos estes fatores poderão levar a um aumento da atividade inflamatória, levando assim a um possível início de um episódio depressivo. Sendo assim, a modificação destes fatores é importante tanto na prevenção como no tratamento da depressão.

No entanto, apesar dos vários estudos analisados comprovarem que existe associação entre estes e a Depressão, não existem dados concretos e objetivos de que o conhecimento destes fatores leve necessariamente à Depressão.

Sabemos que uma alimentação equilibrada e saudável, a prática regular de exercício físico e aprender a lidar com o stress no quotidiano estão associados a baixos níveis de atividade

inflamatória, sendo assim importante para evitar inúmeras doenças, como a Depressão. Podemos, certamente, valorizar o seu papel enquanto fatores protetores importantes.

A comparação entre a diversidade de estudos existente torna-se difícil devido à sua heterogeneidade e limitações tais como métodos baseados em questionário e amostras com dimensões pequenas.

Não existe nenhum “*gold standard*” para o tratamento da Depressão. A melhor intervenção é uma encontrar uma estratégia que envolva uma modificação dos fatores de risco associados ao estilo de vida, a implementação de abordagens combinadas como a prática do *mindfulness* e adoção de estratégias de regulação emocional, em combinação com a terapêutica de primeira linha - farmacoterapia e/ou a psicoterapia.³¹

Conclusão

No estudo da Depressão, é de realçar a importância da sua etiologia multifatorial. Existem inúmeros fatores desencadeantes, tanto a nível biológico, genético e psicossocial, relacionando-se todos entre si.

Após a revisão dos artigos e literatura existente, consideramos que os fatores associados ao estilo de vida também podem ter um papel importante no desencadear da Depressão. Mais especificamente, fatores como a nutrição, o exercício físico e o stress, podem ativar vias que estão associadas à atividade inflamatória, levando assim à Depressão.

Apesar da terapêutica de primeira linha usada no tratamento da Depressão, neste caso a farmacoterapia e/ou a psicoterapia, demonstrar uma resposta bastante positiva na maioria dos doentes, podemos salientar o papel de uma abordagem mais integrativa.

A utilização desta abordagem, tendo em conta a modificação dos fatores de risco associados ao estilo de vida e a implementação de novas terapêuticas baseadas no *mindfulness* tem-se demonstrado eficaz e eventualmente como uma alternativa terapêutica em muitos casos.

Todos estes fatores têm a inflamação como base fisiopatológica. A compreensão dos mecanismos de atividade inflamatória é de extrema importância pois poderá ter grandes implicações tanto na prevenção como no tratamento da Depressão.

Conclui-se que uma modificação destes fatores associados ao estilo de vida, em conjunto com a farmacoterapia, psicoterapia e, ainda, a prática do *mindfulness* e adoção de estratégias de regulação emocional, ao promover saúde e bem-estar, é vantajoso na abordagem da Depressão.²

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Silvia Ouakinin, por todo o seu empenho, pela sua confiança e por estar sempre disposta a ajudar.

E claro, à minha família, por acreditarem em mim e pelo seu apoio incondicional.

Bibliografia

1. Bastos L, Ferreira D e Guerra A. Perturbação Depressiva In: Sampaio D, Figueira ML, Afonso P (Ed). *Manual de Psiquiatria Clínica*, 2014. LIDEL, Lisboa. pp: 51-77
2. Sarris J, O'Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):107. doi:10.1186/1471-244X-14-107.
3. Rot MAH, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj*. 2009;180(3):305-313. doi:10.1503/cmaj.080697.
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Mood Disorders. In: *Kaplan Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 11th Edition, 2015. Wolters Kluver, New York. pp: 356-359
5. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *Int J Clin Pract*. 2007;61(12):2030-2040. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x.
6. van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):318-329. doi:10.1093/ije/dyt175.
7. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2375-2394. doi:10.1038/npp.2011.151.
8. Pryce CR, Azzinnari D, Spinelli S, Seifritz E, Tegethoff M, Meinschmidt G. Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther*. 2011;132(3):242-267. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.06.006.

9. Radden J. *The Nature of Melancholy: From Aristotle to Kristeva.*; 2011. doi:10.1093/acprof:oso/9780195151657.001.0001.
10. American Psychiatric Association. *DSM-5.*; 2013. <https://sybiose.uqo.ca/apps/LoginSigparb/LoginPourRessources.aspx?url=http://www.psychiatryonline.org/%5Cnhttp://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>.
11. Conversano C, Rotondo A, Lensi E, Della Vista O, Arpone F, Reda MA. Optimism and its impact on mental and physical well-being. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2010;6:25-29. doi:10.2174/1745017901006010025.
12. Jeste D V., Palmer BW, Rettew DC, Boardman S. Positive psychiatry: Its time has come. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):675-683. doi:10.4088/JCP.14nr09599.
13. Berman MG, Kross E, Krpan KM, et al. Individuals with Depression. 2013;140(3):300-305. doi:10.1016/j.jad.2012.03.012.Interacting.
14. Müller MJ, Olschinski C, Kundermann B, Cabanel N. Sleep Duration of Inpatients With a Depressive Disorder: Associations With Age, Subjective Sleep Quality, and Cognitive Complaints. *Arch Psychiatr Nurs*. 2016;31(1):77-82. doi:10.1016/j.apnu.2016.08.008.
15. Lu X, Manuscript A. NIH Public Access. *Behav Med*. 2011;72(4):365-369. doi:10.1097/PSY.0b013e3181dbf489.Stress.
16. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):1-10. doi:10.1101/cshperspect.a001651.
17. M AK, M SH, Rachel P, R NA, Rachel C. Omega-3 fatty acids for depression in adults. 2015;(11). doi:10.1002/14651858.CD004692.pub4.Omega-3.
18. Merriam P, Appelhans B, Ma Y, Ockene I, Crawford S. comorbid obesity and depression in women : the Be Active Trial. 2014;37(11):1427-1434. doi:10.1038/ijo.2013.25.Randomized.
19. Ouakinin, Silvia; Barreira, David; Gois CJ. Depression and obesity: Integrating the role of stress, neuroendocrine dysfunction and inflammatory pathways.- em publicação
20. Nigatu YT, Bültmann U, Reijneveld SA. The prospective association between obesity and major depression in the general population: does single or recurrent episode matter? *BMC Public Health*. 2015;15:350. doi:10.1186/s12889-015-1682-9.
21. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ESF, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):61-68. doi:10.1159/000345160.
22. Slavich GM. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. *Teach Psychol*. 2016;43(4):346-355. doi:10.1177/0098628316662768.
23. Joormann J, Stanton CH. Examining emotion regulation in depression: A review and

- future directions. *Behav Res Ther.* 2016;86:35-49. doi:10.1016/j.brat.2016.07.007.
24. Compare A, Zarbo C, Shonin E, Van Gordon W, Marconi C. Emotional regulation and depression: A potential mediator between heart and mind. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/324374.
25. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder A Social Signal Transduction Theory of Depression. 2014;140(3):774-815. doi:10.1037/a0035302.From.
26. Schwartz T, Santarsieri D. Neural Implications of Psychotherapy, Pharmacotherapy, and Combined Treatment in Major Depressive Disorder. *Mens Sana Monogr.* 2016;14(1):30. doi:10.4103/0973-1229.193079.
27. Picardi A, Gaetano P. Psychotherapy of Mood Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2014;10:140-158. doi:10.2174/1745017901410010140.
28. Bansal A, Mittal A, Seth V. Osho Dynamic Meditation's Effect on Serum Cortisol Level. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(11):CC05-CC08. doi:10.7860/JCDR/2016/23492.8827.
29. Groves P. Mindfulness in psychiatry - where are we now ? 2016:1-4. doi:10.1192/pb.bp.115.052993.
30. Russell TA, Siegmund G. What and who? Mindfulness in the mental health setting. *BJPsych Bull.* 2016;40(6):333-340. doi:10.1192/pb.bp.116.054122.
31. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF. Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: A case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry.* 2014;171(5):499-505. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13101373.